

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
U.E.R. DE MEDECINE
DE L'UNIVERSITE DE SAINT-ETIENNE
(Application de la convention du 10 Mai 1974)

Année 1977 - N° 293

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'INACTIVATION
DU CHROMOSOME X LORS DES TRANSLOCATIONS.
A PROPOS D'UN CAS DE TRANSLOCATION X/X
PAR FUSION TELOMERIQUE DES BRAS COURTS.
CARYOTYPE : 46 X ter rea (XX) (p22 ; p22)**

Travail du Laboratoire de cytogénétique du Centre de Transfusion sanguine
du C.H.U. de Saint-Etienne (Professeur Agrégé C. P. BRIZARD)
et du Service de Médecine interne de l'Hôpital de Montrison (Docteur N. COLLARD).

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 28 Juin 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Dominique ESTIENNE

né le 2 Mars 1947

à DIJON (Côte-d'Or)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
U.E.R. DE MEDECINE
DE L'UNIVERSITE DE SAINT-ETIENNE
(Application de la convention du 10 Mai 1974)

Année 1977 - N° 293

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'INACTIVATION
DU CHROMOSOME X LORS DES TRANSLOCATIONS.**

**A PROPOS D'UN CAS DE TRANSLOCATION X/X
PAR FUSION TELOMERIQUE DES BRAS COURTS.**

CARYOTYPE : 46 X ter rea (XX) (p22 ; p22)

Travail du Laboratoire de cytogénétique du Centre de Transfusion sanguine
du C.H.U. de Saint-Etienne (Professeur Agrégé C. P. BRIZARD)
et du Service de Médecine interne de l'Hôpital de Montrison (Docteur N. COLLARD).



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 28 Juin 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Dominique ESTIENNE

né le 2 Mars 1947

à DIJON (Côte-d'Or)

- UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON -

Président : M. le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : M. Le Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président :

Troisième Vice-Président : M. H. BONNET, étudiant

Secrétaire Général de l'Université : M.J. RAMBAUD, administrateur civil

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (U.E.R.)

U.E.R. médicale GRANGE-BLANCHE	: M.B. SALLE, Maitres de conférences agrégé
U.E.R. médicale ALEXIS-CARREL	: M. le Professeur C.GIROD
U.E.R. médicale LYON-NORD	: M. le Professeur J.P. GARIN
U.E.R. médicale SUD-OUEST	: M. le Professeur J.M. ROBERT
U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques	: M. le Professeur L. ODDOUX
U.E.R. des Sciences Odontologiques	: M. Le professeur R. VINCENT
U.E.R. des Techniques de Réadaptation	: M. A. MORGON, Maître de conférences
U.E.R. de Biologie Humaine	: M. le Professeur J.C. CZYBA
U.E.R. d'Education Physique et Sportive	: M. A. MILLON, Professeur d'E.P.S.
U.E.R. de Mathématiques	: M. Le Professeur H. BUCHWALTER
U.E.R. de Physique	: M. le Professeur R. UZAN
U.E.R. de Chimie et de Biochimie	: M. le Professeur J. HUET
U.E.R. des Sciences de la Nature	: M. le Professeur J. BRUN
U.E.R. des Sciences Physiologiques	: M. R. FONTANGES, Maître de Conférences
U.E.R. de Physique Nucléaire	: M. le Professeur M. GUSAKOW
U.E.R. de mécanique	: M. le Professeur J. MATHIEU
Observatoire de LYON	:
I.U.T. 1	: M. le Professeur B. POUYET
I.U.T. 2	: M. J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

- UNIVERSITE DE SAINT-ETIENNE -

Président : M. François THOMAS

Secrétaire Général : M. Raymond ROUQUAIROL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (U.E.R.)

U.E.R. de Droit	: M. ROBERT André
Institut Universitaire de Technologie	:
U.E.R. des Lettres et Sciences Humaines	: M. GAUME Maxime
U.E.R. de Médecine	: M. Le Docteur CABAL Christian
U.E.R. des Sciences	: M. MONTHEARD Jean Pierre
U.E.R. des Sciences Economiques	: M. MIFSUD Pierre.

UNIVERSITE DE SAINT-ETIENNE

U.E.R. de MEDECINE

Responsable d'Enseignement

(collège A)

Ier Cycle

Anatomie.....Monsieur le Professeur CUILLERET Jacques
Chimie-Biochimie.....Monsieur le Professeur FREY Jacques
Physiologie.....Monsieur le Professeur LACOUR Jean-René
Monsieur COUDERT Jean M.C.A.

2ème Cycle

Anatomie Pathologique.....Monsieur BARIL Alexandre M.C.A.
Anesthésiologie.....Monsieur VIGNON Henry M.C.A.
Bactériologie-virologie.....Mme GAUDIN Odette M.C.A.
Cardiologie.....Monsieur VERNEYRE Henri M.C.A.
Chirurgie Infantile.....Monsieur CHAVRIER Yves M.C.A.
Dermatologie-Vénérologie.....Monsieur DUVERNE Jean M.C.A.
Gynécologie et Obstétrique.....Monsieur LA SELVE Antoine M.C.A.
Hématologie , Maladies du sang.....Monsieur BRIZARD Charles M.C.A.
Hépatologie-Gastro-Entérologie.....Monsieur FRAISSE Henri M.C.A.
Médecine Interne.....Monsieur POTTON François M.C.A.
Médecine préventive Hygiène.....Monsieur le Professeur RIFFAT Georges
Médecine du Travail.....Monsieur CABAL Christian M.C.A.
Néphrologie.....Monsieur BERTHOUX François M.C.A.
Neurochirurgie.....Monsieur DECHAUME Jean Pierre M.C.A.
Orthopédie, Traumatologie, chirurgie
plastique et reconstructive.....Monsieur BOUSQUET Gilles M.C.A.
Pédiatrie, Génétique Médicale.....Monsieur le Professeur FREYCON Fernand
Monsieur LAURAS Benoit M.C.A.
Psychiatrie d'adultes.....Monsieur PELLET Jacques M.C.A.
Radiologie.....Monsieur RUBET Alain M.C.A.
Thérapeutique, réanimation médicale
Rééducation fonctionnelle, hydrologie...Monsieur QUENEAU Patrice M.C.A.
Ophtalmologie.....Monsieur MAUGERY Jean M.C.A.

Examineurs :

Président : Professeur J.M. ROBERT

Assesseurs : Professeur G. NOEL
Professeur Agrégé C.P. BRIZARD
Professeur Agrégé F. POTTON
Madame Le Docteur J. FRAISSE

A mes parents.

A mon père,

*qui m'a engagé dans la voie médicale et qui m'a
encouragé dans la poursuite de mes études.*

*Que ce travail soit la marque de ma reconnais-
sance et de ma profonde affection.*

A mes frères,

en souvenir de notre enfance.

A ma tante.

A toute ma famille.

A Mr. (†) et Mme V. BAYON

A Mr. et Mme J. PAMPAGNIN et toute leur famille

A Mr. C. GOUT.

*ce sont les amis des bonnes et mauvaises cir-
constances.*

Ils m'ont toujours considéré comme un des leurs.

*Qu'à travers ces pages que je leur dédie, ils
découvrent un bien modeste témoignage de ma recon-
naissance et de mon affection.*

A tous mes amis.

leur présence m'est précieuse.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur J. M. ROBERT

Nous lui sommes reconnaissant du grand honneur qu'il nous fait en présidant notre jury.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici le témoignage de notre respectueuse gratitude.

A nos Juges,

Monsieur le Professeur G. NOEL

*Nous le remercions d'avoir bien voulu juger
notre travail.*

*Qu'il soit assuré de notre profonde reconnais-
sance.*

Monsieur le Professeur Agrégé C.P. BRIZARD

*Il nous a beaucoup marqué par la clarté de
son enseignement magistral.*

*Nous avons eu le privilège d'être un de ses
malades et nous avons pu mieux que quiconque
apprécier ses grandes qualités humaines et
professionnelles.*

*Nous lui devons plus qu'il n'est possible
de l'exprimer.*

Il nous a fait l'honneur de nous juger.

*Qu'il veuille trouver ici l'hommage de notre
reconnaissance et de notre admiration.*

Monsieur le Professeur Agrégé F. POTTON

*Nous n'avons pu passer dans son service,
mais nous avons apprécié la qualité de son
enseignement magistral.*

*Nous lui témoignons une profonde gratitude
d'avoir accepté d'être notre juge.*

Madame le Docteur J. FRAISSE

*Nous lui avons demandé un caryotype, elle
nous en a fait un sujet de thèse passionnant.*

*Nous avons passé de nombreuses heures en-
semble, elle nous a toujours accueilli avec la
plus grande bienveillance, et nous a fait pro-
fiter de sa grande expérience en cytogénétique.*

Ce travail est aussi le sien.

*Nous tenons à la remercier tout particulière-
ment, et à lui témoigner notre très vive recon-
naissance.*

A nos Maîtres de l'Hôpital de SAINT-ETIENNE

Monsieur le Professeur Agrégé J. CUILLERET

Monsieur le Professeur G. RIFFAT

*Qu'ils soient tous deux remerciés pour l'aide
et le soutien qu'ils m'ont toujours apporté.*

*Que ce travail soit pour eux le témoignage
d'une profonde reconnaissance.*

Monsieur le Professeur Agrégé H. VIGNON

Monsieur le Docteur B. MULLER

Monsieur le Docteur BOUQUIN

A Monsieur le Docteur N. COLLARD

A Monsieur le Docteur R. FREDENUCCI

A Monsieur le Docteur D. GARCIN

A Monsieur le Docteur B. LONGIN

C'est à l'hôpital de Montbrison que nous avons découvert ce "chromosome anormal".

Les trois années passées à graviter dans leur orbite, nous ont familiarisé avec la médecine praticienne, l'interprétation de très bons clichés radiologiques, les pratiques obstétricales et les urgences pédiatriques.

Ils ont su chacun dans leur domaine nous faire profiter de leur enseignement et de leur expérience dans une ambiance de travail et d'amitié.

Nous sommes fiers d'avoir été leur élève, et nous sommes heureux de compter parmi leurs amis.

A Monsieur le Docteur J.L. LAURENT

Nous avons passé cinq ans au laboratoire d'histologie, nous avons pu apprécier la qualité de son enseignement didactique.

Nous tenons à lui exprimer notre profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur G. BOUSCHON

A Monsieur le Docteur J.B. COHENDET

A Monsieur le Docteur J. KALIL

Ils furent les seuls à nous ouvrir les portes de leur clinique dès le début de nos études.

Pendant des années ils ont accepté que nous soyons dans leur sillage, de répondre à nos questions et de nous éduquer aux pratiques chirurgicales courantes.

Nous tenons à les remercier pour leur enseignement et la qualité de leur accueil.

A Monsieur le Docteur A. DAGIRAL

A Monsieur le Docteur Y. VILLEMAGNE

Ils nous ont fait confiance et nous ont souvent confié leur clientèle.

C'est un honneur qu'ils nous font de nous accepter au sein de leur groupe médical.

Qu'ils trouvent ici, ainsi que leur famille, le témoignage de notre reconnaissance et de notre amitié sincère.

A Madame le Docteur C. LAURENT (Institut Pasteur de LYON)

A Monsieur le Docteur B. DUTRILLAUX (Institut de Progenèse de PARIS)

*Pour leur participation à l'étude de cette
malade.*

Au personnel du laboratoire de cytogénétique du Centre de
transfusion sanguine de SAINT-ETIENNE et plus particulièrement
à D. AUBERT pour sa collaboration technique.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'observation d'une malade présentant un nanisme et une amenorrhée primaire associés à une débilité mentale, nous a conduit à pratiquer des investigations génétiques.

La découverte d'un caryotype très inhabituel , $46 X t(X/X)$, nous a incité à approfondir nos recherches .

Les techniques récentes d'études chromosomiques ont été appliquées. La littérature nous a permis de découvrir une observation semblable, les deux malades présentent certains signes du syndrome de TURNER.

La pathogénie du syndrome peut être rattachée à une inactivation exagérée de l' X anormal, induisant une monosomie fonctionnelle pour les bras courts.

Une comparaison avec le syndrome oligodystrophique $46, X i (Xq)$, monosomie réelle pour les bras courts de l' X , a été tentée.

Les corrélations caryotype phénotype ne sont pas toujours évidentes, dans le cas des dysgonosomies , mais les études cytogénétiques actuelles appliquées aux anomalies de l' X nous permettent de mieux comprendre la physiopathologie de ce chromosome.

Le plan adopté pour notre travail est le suivant:

- Connaissance du chromosome X
- Techniques d'étude du chromosome X
- Observation personnelle
- Revue de la littérature
- Le syndrome $46, X i (Xq)$ variante du syndrome $45 XO$ et le syndrome $46 X t (X/X)$

=====

CONNAISSANCE DU CHROMOSOME X

CONNAISSANCE DU CHROMOSOME X

I - Les chromosomes

. Les premières études des chromosomes humains se situent à la fin du XIX^e siècle.

De nombreux cytologistes étudiaient des coupes testiculaires de suppli-
ciés : les préparations étaient de qualité médiocre et les observations lon-
gues et fastidieuses, les résultats publiés étaient souvent discordant.

. Cependant dès 1891, un fait est acquis : HENKING, dans les noyaux de
cellules germinales remarque un corpuscule dense qui n'est pas un nucléole.
Il l'appelle " X ".

. En 1898, FLEMMING pense avoir dénombré les chromosomes présents dans
les noyaux de ces mêmes cellules. Pour lui $2n = 24$.

. En 1900; WILCOX en compte davantage : $2n = 36$.

. En 1912, WINIWARTER, après de très longues observations arrive à une
conclusion bien proche de la vérité. Le spermatozoïde comporte 23 autosomes
et un hétérochromosome : l'X déjà repéré par HENKING. Les cellules somatiques
à $2n$ sont donc : $46 + X$ chez l'homme
: $46 + X + X$ chez la femme.

. En 1921, PAINTER découvre le chromosome Y chez l'homme et confirme les
découvertes de WINIWARTER.

Pendant de longues années (jusqu'en 1956) on tiendra pour acquis ces
différentes données : $46 \text{ autosomes} + X + Y$ chez l'homme
: $46 \text{ autosomes} + X + X$ chez la femme.
soit 48 chromosomes dans l'espèce humaine.

II - Le Corpuscule de BARR

I - Historique

C'est en 1949 que BARR et BERTRAM (2) publient dans " Nature "
le résultat de leurs observations.

Les cellules somatiques ont un dimorphisme nucléaire sexuel.

Expérimentalement sur le chat, à la recherche d'une possible modi-
fication des neurones lors du passage de l'influx nerveux, ils remarquent la
présence inconstante d'un " satellite nucléolaire ".

Ce petit élément s'avère être présent exclusivement dans les cellu-
les de l'animal femelle. On ne le retrouve pas dans les cellules du mâle.

BARR émet aussitôt l'hypothèse d'une relation existant entre ce "satellite" et l'hétérochromatine des chromosomes sexuels. Il précise : "la duplication des chromosomes X chez la femelle, peut expliquer la quantité plus importante d'hétérochromatine associée au nucléole".

Les recherches du corpuscule nucléaire dans les noyaux interphasiques humains seront complexes puisqu'elles devront être conduites sur des fibroblastes obtenus à partir de cultures de peau. Mais les résultats confirment les découvertes expérimentales.

Très rapidement cette recherche du corpuscule est adoptée dans le cadre du diagnostic des états intersexués.

En 1955, MOORE et BARR (31) proposent dans le Lancet, une technique simplifiée : un frottis obtenu à partir du raclage de la muqueuse jugale permet une observation correcte du corpuscule.

L'étude de la "chromatine sexuelle" devient une pratique courante. Le test de BARR est né.

2 - Les relations caryotype - test de BARR

Les techniques biologiques n'ont cessé de progresser. Les cultures de fibroblastes *in vitro*, sont à la portée de laboratoires spécialisés. Elles permettent de disposer d'un matériel abondant d'étude. Les propriétés "bloquantes" de la colchicine sont utilisées pour obtenir un grand nombre de métaphases et en 1956 TJO et LEVAN découvrent le choc hypotonique, qui entraîne un gonflement au niveau de la membrane nucléaire et par ce biais une dispersion des chromosomes.

La cytogénétique moderne prend alors le départ. Le nombre des chromosomes humains est cette fois-ci indiscutable : $2n = 46$ chromosomes (44 autosomes, 2 gonosomes.)

Trois ans plus tard en 1959, LEJEUNE et FORD ouvrent un nouveau domaine à la pathologie : les aberrations chromosomiques.

Jérôme LEJEUNE découvre la trisomie 21. Cette anomalie est responsable d'un état morbide : le mongolisme.

FORD, JONES et POLANI apportent la preuve que des anomalies de nombre des gonosomes existent aussi.

Chez l'homme un chromosome X supplémentaire est à l'origine du syndrome de KLINEFELTER : le caryotype est $47, XXY$.

Par contre un X est absent chez le sujet de phénotype féminin porteur d'un syndrome de TURNER. Le caryotype comporte 45 chromosomes : on l'écrit $45, X0$.

La comparaison des résultats du caryotype et du test de BARR apporte une confirmation éclatante de la relation corpuscule de BARR - caryotype.

Femme normale XX	: 1 corpuscule
Homme normal XY	: 0 corpuscule
Syndrôme de TURNER XO	: 0 corpuscule
Syndrôme de KLÍNEFELTER XXY	: 1 corpuscule

Le comportement particulier de l'X va susciter de nombreux travaux destinés à préciser la valeur physiologique de l'X.

III - Valeur physiologique de l'X

I - Thèse du " dosage compensation " 1960.

Il n'existe pas de différences d'expression phénotypique des gènes liés à l'X entre les hommes XY et les femmes XX.

STERN (38) propose pour expliquer ce fait un phénomène de dosage compensation contrôlé par des gènes situés sur le chromosome X, gènes capables d'annuler certains effets de dose .

2 - Thèse de l'X dormant 1961.

MARY LYON (27) après une expérimentation sur les souris réunit ses observations et expose une théorie séduisante.

- a - Un seul X serait actif chez le sujet femelle.
Le deuxième serait inactivé.

Cette inactivation s'exprimerait par la condensation d'un chromosome X durant l'interphase : c'est cette condensation qui formerait le corpuscule dense hétérotypique.

- b - Cette inactivation est précoce. Le corpuscule de BARR est visible chez l'embryon féminin humain au 12^e jour.

c - Elle survient au hasard dans chaque cellule : soit sur l'X maternel, soit sur l'X paternel. Au cours de la multiplication cellulaire, chaque cellule fille conservera le même schéma d'inactivation préalablement déterminé.

d - En conclusion : la femme est physiologiquement mosaïque pour l'X - une population cellulaire où l'X maternel est fonctionnel - une population où l'X paternel est fonctionnel.

3 - Les données actuelles

- a - Confirmation de la thèse de M LYON.

La thèse de l'X dormant peut être confirmée par les techniques d'études particulières.

. L'X dormant est aussi appelé l'X retard et l'X chaud depuis les études utilisant la Thymidine tritiée.

. Son inactivation s'est accompagnée d'une spiralisation excessive de ses chromatides durant l'interphase. Lorsque le noyau prépare sa division, les chromosomes pour effectuer la synthèse de l'ADN, doivent se despiraler (aspect des longs filaments de la prophase). L'X dormant devra accomplir un travail de despiralisation plus long que celui des autres chromosomes. Il sera " en retard " pour synthétiser son ADN. Ainsi, si l'on introduit de la Thymidine tritiée dans le milieu de culture, 7 à 8 heures avant l'arrêt de cette culture, seul l'X retard utilisera cette thymidine marquée pour sa replication, les autres chromosomes ayant terminé leur travail de synthèse. Ainsi lors de la révélation sur plaque photographique, il sera seul marqué par le produit radioactif : c'est l'X chaud. (Schéma n° 1)

. Depuis peu on dispose d'une autre technique permettant de mettre en évidence ce retard de replication : c'est l'incorporation du Bromodexoxyuridine dans les cultures toujours en phase terminale, 4 heures avant le blocage par la colchicine. Le BUDR a le pouvoir de retarder la spiralisation des chromosomes.

En effet, ceux ci ayant terminé leur synthèse d'ADN vont se condenser, se spiraler de nouveau pour apparaître denses et courts lors de la mataphase. L'X dormant, s'il a fini sa replication, a entamé la phase de respiralisation avec un certain retard, le BUDR stoppera le processus de spiralisation et cette différence de condensation sera mise en évidence après les techniques de préparation des lames par une coloration à l'acridine orange. (schéma N°1). Lorsque l'on sait que cette technique permet également de mettre en évidence les bandes spécifiques à chaque chromosome, on réalise l'importance qu'elle présente pour l'étude du chromosome X.

Les phénomènes de spiralisation, despiralisation, respiralisation étant les témoins de l'inactivation de l'X.

b - Cette inactivation étant admise, peut-on dire qu'elle est totale ?

Il est logiquement difficile de l'admettre, car comment expliquer les différences entre un sujet 45 XO (syndrome de TURNER) et un sujet 46 XX dont un X serait totalement inactif ?

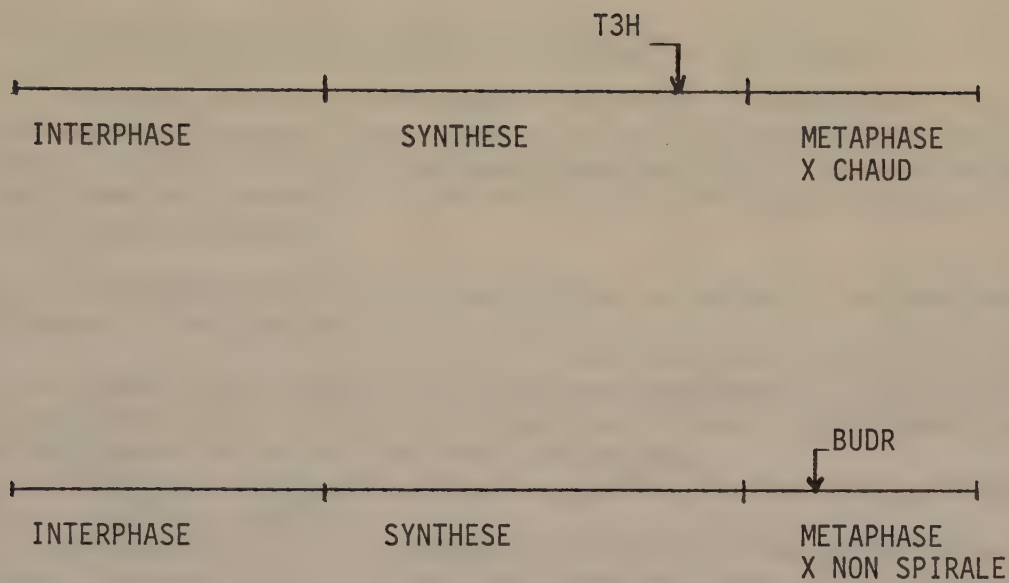
Actuellement, il est admis que l'inactivation du deuxième X n'est que partielle et que les bras courts en particulier portent des gènes actifs.

Le groupe Xga a permis de contrôler ce fait. Un gène codant un antigène érythrocytaire a pu être localisé sur les bras courts de l'X. Ce gène existe sous la forme de deux allèles dont l'un est dominant, s'exprimant dans le groupe Xga + .

Une femme normale possède deux allèles Xg, son génotype peut être :

	Xga+	Xga+
ou	Xga+	Xga-
ou	Xga-	Xga-

Si l'hypothèse de l'inactivation totale et au hasard de l'un ou l'autre des deux X était exacte, on devrait retrouver dans le cas de la



SCHEMA N° 1

ACTIONS COMPAREES : THYMIDINE TRITIEE, BUDR

femme hétérozygote, une double population erythrocytaire, reflet de la mosaïque X maternel - X paternel : donc une population Xga+ et une population Xga-. En réalité, toutes les hématies sont Xga+. On doit admettre que le gène dominant Xga+ peut s'exprimer dans tous les cas.

En conclusion : l'inactivation de l'X retard serait non pas totale mais partielle.

c - Cette inactivation se fait-elle toujours au hasard ?

Lorsque les deux X présents au début de l'embryogénèse sont morphologiquement normaux, l'inactivation se fait au hasard, mais le schéma selon lequel l'X paternel ou l'X maternel seraient inactivés dans des proportions identiques est inexact. Il peut exister des variations liées soit au hasard soit à une sélection.

Remarque : La reconnaissance de l'X actif dans la cellule a eu pour support une fois encore l'erythrocyte.

- une mutation portant sur le gène codant une enzyme erythrocytaire, la G6PD, peut empêcher la synthèse de cette enzyme. Le globule rouge atteint est fragilisé et sensible à l'hémolyse. L'homme hémizygote porteur du gène muté est malade.

La femme hétérozygote pour cette mutation possède une double population d'hématies : G6PD+ et G6PD-.

Seuls les erythroblastes où l'X normal était actif ont été capables de synthétiser l'enzyme. La proportion d'erythrocytes porteurs du gène actif varie selon les individus.

- On sait combien il est difficile de faire une discrimination chez les femmes conductrices ou non de l'hémophilie. Le dosage du facteur anti-hémophilique restant souvent non significatif.

En conclusion : il est probable que ce phénomène d'inactivation au hasard soit régularisé par un phénomène de sélection propre à l'individu.

IV - Comportement des X aberrants

1- Anomalies de structure simple : délétion, translocation.

. Lorsqu'un X comporte une anomalie de structure, qui peut être mise en évidence par des moyens optiques, on constate que cet élément anormal est préférentiellement inactivé. Il y a dans ce cas :

soit une inactivation au hasard suivie d'une sélection avec disparition du clone anormal.

soit une inactivation "dirigée" au départ ayant pour objectif le maintien d'un équilibre génique.

. Les anomalies de structure de l'X modifiant sa morphologie, l'X

est facilement repérable et le test de BARR donne des indications précieuses avant même que le caryotype soit établi. Ainsi un X en délétion qui a perdu une partie de l'un ou l'autre de ses bras, formera un corpuscule plus petit qu'un X normal. Et inversement un X porteur d'une translocation formera un gros corpuscule.

. Une observation particulièrement informative a été rapportée par SINHA (37) en 1969, il s'agit d'un sujet porteur d'une anomalie touchant les deux X puisqu'il s'agit d'une translocation réciproque : l'un des X a perdu une partie de ces bras longs (Xq-) et ce fragment est accroché du bras court de son homologue (Xp+). Dans ce cas particulier il ne peut y avoir un choix dirigé dans l'inactivation de tel ou tel élément, tous deux étant porteurs d'un déséquilibre génique.

Le test de BARR montrait deux populations distinctes : un trop gros corpuscule dans l'une (Xp+) un trop petit dans l'autre (Xq-). Les techniques d'étude en thymidine tritiée, confirmaient l'inactivation alternée de l'un ou l'autre élément.

2 - Les isochromosomes X:i (Xq)

Le cas le plus fréquent est l'isochromosome pour les bras longs.

La théorie de DARLINGTON selon laquelle ce chromosome serait dû à une division anormale du centromère qui se scinderait transversalement et non longitudinalement est toujours admise.

Cependant la découverte par la méthode des bandes C de la présence de deux centromères dans un grand nombre de chromosomes i(Xq), nous oblige à tenir compte de l'existence de différents mécanismes. COHEN (7).

En particulier, un phénomène de cassure dans des régions juxtacentromériques avec recollement des chromatides rend parfaitement logique l'observation des deux centromères, et explique bien la fréquence des mosaïques 45 X / 46 Xi (Xq) par formation d'un fragment séparé du centromère.

Cette théorie de l'X dicentrique se confirme à la lumière des nouvelles techniques d'investigation et il semble bien que 75 % au moins des isochromosomes X soient des dicentriques. HOWEL (22).

Le phénomène d'inactivation est ici strictement préférentiel. L'X normal est toujours actif. Le diagnostic est aisé par la seule observation du corpuscule de BARR qui est soit de grande taille soit même bilobé.

3 - Cas particulier des translocations X / autosomes.

Nous n'aborderons ce chapitre que brièvement.

Les translocations X/autosomes constituant un groupe très particulier ayant donné lieu à de nombreuses études depuis ces dernières années. En France, les publications de GILGENKRANTZ (17), de LAURENT et DUTRILLAUX (25) ont apporté une énorme contribution à la connaissance du comportement de l'X dans ces conditions particulières.

La conclusion de ces études est formelle : le principe de l'inactivation au hasard ne joue plus.

Si la translocation est équilibrée, l'X normal est généralement inactivé, afin que le fragment autosomique attaché au deuxième X conserve ses fonctions.

Si la translocation est déséquilibrée : fragment autosomique en trop, l'inactivation portera alors sur l'X anormal.

Un phénomène curieux est alors à noter ; l'inactivation s'étend au fragment autosomique.

En conclusion : le mécanisme obéit à une préservation de l'individu : il tend à assurer la meilleure constitution génétique.

4 - Les fusions télomériques X/X

Deux X entiers sont impliqués. Quatre observations sont connues : GOUW 1964 (19), DE LA CHAPELLE, 1974 (23) THERMAN (41) et notre observation personnelle.

Les fusions télomériques aboutissent à la formation d'un très grand élément logiquement dicentrique (voir schéma n° 2, page 19 bis.)

Cependant les quatre cas de fusions X/X observés en technique standard semblent ne posséder qu'un centromère .

Les techniques d'étude de l'hétérochromatine (bandes C.) mettent parfaitement en évidence un centromère, mais montrent également dans la région correspondant au site du deuxième centromère, la présence d'hétérochromatine centromérique. Par contre les chromatides soeurs ne sont pas conjointes, elles sont libres. Le centromère est inactivé.

Ce phénomène est encore un phénomène physiologique dont le but est de permettre une meilleure survie cellulaire.

En effet, les chromosomes dicentriques sont instables. Lors de la mitose, à la métaphase, les kinétochores centromériques s'accrochent aux tubules du fuseau afin de migrer aux deux pôles cellulaires ; s'il existe deux centromères, il y aura difficulté de migration, tensions, retards, cassures, aboutissant à la perte de l'élément.

L'inactivation de l'un des centromères permettra une migration convenable du grand élément.

Dans les quatre observations de fusion télomérique X/X, l'élément anormal est toujours inactivé. Les études en BUDR ont précisé certaines particularité que nous rapportons dans notre observation.

V - Conséquences des anomalies de l'X.

Il est en fait impossible de faire un tableau définitif des anomalies anatomocliniques en corrélation avec un caryotype particulier.

D'une part les aberrations constatées Xp-, Xq- ou Xp+, Xq+ devront être examinées très soigneusement afin que soient parfaitement défini les fragments intéressés. Il suffit que quelques gènes soient impliqués pour que le tableau soit modifié.

Des études très précises de caryotype sont donc souhaitables et pourront contribuer à éclaircir le problème. D'autre part, il serait illusoire d'isoler l'anomalie des X du contexte génétique environnant : chaque individu possède un patrimoine génétique qui lui est propre et l'inter-réaction X et autosome commence à être connue.

Enfin si l'on excepte l'anomalie de l'X et que l'on ne considère que le phénomène d'inactivation, il est possible que la disparition de la mosaïque physiologique (X maternel, X paternel) chez la femme entraîne un effet néfaste.

Certains, SARTO (35) THERMAN (41) DUTRILLAUX (9) ont postulé la présence de gènes recessifs de l'X se trouvant à l'état hémizygote du fait de l'inactivation préférentielle.

Cette hypothèse d'un effet nocif de l'inactivation préférentielle est séduisante.

Elle pourrait rendre compte de l'association :

phénotype du syndrome de TURNER

caryotype normal 46 XX.

TECHNIQUES D ' ETUDE DU CHROMOSOME X

TECHNIQUES D'ETUDE DU CHROMOSOME X

I - Le test de BARR

. Prélèvement : Après que le sujet ait avalé sa salive, on racle la face interne de la joue avec une spatule en matière plastique. On étale rapidement sur une lame propre (lavée à l'alcool et séchée) en laissant les lambeaux épithéliaux groupés.

. Fixation immédiate :

- On plonge les lames verticalement dans une cuve contenant le fixateur Carnoy chloroformé (à préparer extemporanément) :

ETHANOL ABSOLU	: 6 volumes
CHLOROFORME	: 3 volumes
ACIDE ACETIQUE GLACIAL	: 1 volume

- Durée de la fixation : 15 minutes

- On retire alors les lames et on les laisse sécher.

. Hydrolyse : une cuve de porcelaine contenant une solution normale d'HCL est placée dans un bain marie et portée à la température de 60°. Les lames y sont plongées 7 minutes puis retirées et rincées abondamment.

. Coloration : On utilise le bleu de Toluidine dilué dans une solution tampon, pH 4,66.

10 minutes de coloration
rinçage à l'eau courante

. La lecture : se fait au microscope ordinaire , à immersion.

- On compte au minimum 100 noyaux interphasiques mais tous de bonne qualité.

- le corpuscule hétérochromatique se présente sous la forme d'une granulation d'un violet sombre située contre la membrane nucléaire.

II- Obtention des mitoses

. Les cultures sont pratiquées selon la méthode habituelle : à partir de sang complet hépariné , placé dans un milieu de culture pendant 72 heures, à 37°.

. On bloque les mitoses en métaphase par l'adjonction d'une solution de colchicine à la concentration finale de 4 μ gr par millilitre.

. Le choc hypotonique est réalisé avec la solution suivante :

- EAU DISTILLEE : 25 ml
- SERUM HUMAIN VIEILLI : 5 ml
- HYALURONIDASE : 75 unités
- CHLORURE DE MAGNESIUM à 3,39 ‰ : 2 ml

Le temps choisi est de 7 minutes à l'étuve à 37°, suivi d'une centrifugation de 5 minutes.

. Nous utilisons ensuite pour la fixation le Carnoy simple :

- ETHANOL ABSOLU : 3 volume
- ACIDE ACETIQUE GLACIAL : 1 volume

. Nous pratiquons deux fixations successives de 15 minutes chacune.

. L'étalement se fait sur lames très soigneusement lavées et rincées, placées préalablement dans un godet contenant de l'eau distillée glacée.

. Nous pratiquons le séchage à l'air chaud, nous obtenons une moyenne de 10 lames par sujet.

Une lame est colorée directement en standard :

- GIEMSA à 3 % dans l'eau distillée tamponnée, pH 6,7

Rinçage à l'eau du robinet 10 minutes après.

Le jour même trois lames sont soumises à la dénaturation ménagée selon la technique de DUTRILLAUX modifiée par CARPENTIER (6)

III - Technique de la dénaturation ménagée (bandes R)

- SOLUTION DE EARLE : 10 ml
 - EAU DISTILLEE , qsp : 100 ml
- pH non ajusté.

. Une cuve est alors placée au bain marie à température constante de 87° et les lames y sont plongées.

. Les bandes R ne sont pas obtenues avec une parfaite régularité. Les temps optima sont variables.

On teste trois lames : 90 minutes - 75 minutes - 60 minutes.

Les lames sont rapidement rincées et colorées avec la solution GIEMSA.

L'examen des lames se fait en contraste de phase.

IV - Technique pour l'étude de l'hétérochromatine juxta centromérique (bandes C)

La technique est longue mais très reproductible.

. Les lames sont placées dans un bain d'acide chlorydrique à 0,2 M pendant 30 minutes à la température ambiante.

. Les lames sont placées dans un bain de barythe à 5 % pendant 7 minutes à la température de 37°, puis rincées à l'eau courante.

. Les lames sont placées dans un bain de 2 SSC pendant deux heures à la température de 65°, puis rincées à l'eau courante.

Le 2 SSC se prépare avec :

- EAU DISTILLEE	: 500 ml
- CHLORURE DE SODIUM	: 8,775 gr
- CITRATE TRISODIQUE	: 5,357 gr

. Coloration une heure trente au GIEMSA

- COLORANT DE GIEMSA	: 2 ml
- EAU TAMPONNEE, pH 6,8	: 98 ml

puis rinçage à l'eau courante

L'examen des lames se fait en lumière normale.

V - Utilisation du BUDR

Méthode de Baranovskaya et Zakharov (1) avec coloration à l'acridine orange selon la technique de Dutrillaux (9 - 10)

. Les cultures sont conduites de façon habituelle, mais 5 heures avant le blocage par la colchicine, on introduit dans les cultures une solution de Bromodeoxyuridine à la concentration finale de 200 µgr/ml.

On utilise pour le blocage des mitoses une concentration finale de colchicine à 0,4 µgr/ml que l'on laisse agir pendant 2 heures.

. La conduite de la technique est alors identique aux techniques habituelles.

. La coloration se fait de préférence le lendemain.

. Coloration par l'acridine Orange.

Les lames sont hydratées progressivement par passage dans des bains d'alcool à dilution progressive (99, 90, 75, 50, 40 , 20) puis rincées à l'eau distillée et colorées 20 minutes dans une solution à 5 % d'Acridine Orange dans un tampon à pH 6,7.

Elles sont montées sous lamelles en tampon pH 6,7, puis scellées.

Elles sont examinées à la lumière ultra-violette ou plus simplement avec une lampe survoltée.

O B S E R V A T I O N P E R S O N N E L L E

CARYOTYPE 46 X ter rea (XX) (p22,p22)

OBSERVATION PERSONNELLE

Mademoiselle FO... Louise, née le 24 décembre 1921, entre le 25 avril 1974, à l'Hopital de Montbrison dans le service du Docteur N. COLLARD, pour des hémorragies génitales alors qu'elle n'a jamais été réglée.

I - Antécédents familiaux :

. Née de parents inconnus, placée dans un I.M.P. de la région pour débilité mentale, puis pensionnaire d'une maison de retraite, elle n'a pas de collatéraux connus.

II - Antécédents personnels :

. Elle fut hospitalisée à deux reprises :

la première fois en 1968 pour une infection urinaire.

Une urographie intra-veineuse pratiquée à cette occasion est normale.

Un mégadolichocolon est noté.

Deuxième séjour en 1970 pour une lithiase vésiculaire qui nécessite une intervention. La cholécystectomie associée à une appendicectomie est pratiquée au service d'urgence de l'Hopital de Saint Etienne. Le compte rendu opératoire est simple. Il n'y a pas d'exploration des organes génitaux internes au cours de cette intervention.

Troisième séjour : C'est le séjour actuel. La malade qui n'a jamais été réglée est hospitalisée pour des hémorragies génitales.

III - Description clinique : photo n° 1

. On est frappé, à l'entrée, par le nanisme et l'obésité de la malade : elle mesure 138 cm et pèse 83 kg. L'envergure est de 134 cm, les extrémités sont courtes : mains et pieds trappus.

. Le faciès n'est pas dysmorphique : les oreilles ont une implantation normale, on retient cependant une pyramide nasale saillante et un léger strabisme divergent. Les cheveux abondants sont implantés bas sur la nuque et recouvrent les tempes. Le cou est court.

1 - L'examen général montre :

- . des seins volumineux et une pilosité de type féminin banal.
- . Une longue cicatrice para-ombilicale droite témoin de la cholécystectomie et de l'appendicectomie.
- . La recherche d'oedème des membres inférieurs est négative.
- . La tension artérielle est normale : 16/8, avec un pouls à 96.
- . Les bruits cardiaques sont assourdis.

2 - Examens complémentaires :

- . Electrocardiogramme : bloc de branche droit partiel
- . Radiographie pulmonaire : poumons normaux mais discrète hypertrophie cardiaque.
- . Radiographies osseuses : trame osseuse normale - pas d'anomalie de l'articulation des coudes ni des genoux.

. Rappelons que l'urographie pratiquée en 1968 était normale.

- . Examen gynécologique (Docteur GARCIN)
 - vulve étroite , petites lèvres atrophiées presque inexistantes. Grandes lèvres très prolabées, triangulaires.
 - vagin normal avec cul de sac profond
 - col utérin en bonne position bien développé, d'aspect sain.
 - hystérométrie : cavité de 7 cm
 - on pratique un curetage à la canule de Novack et un frottis endo et exo cervical.

. Résultats histologiques.

- Biopsie de l'endomètre (Docteur BARIL) : les fragments ne renferment pratiquement aucune structure tissulaire. Ils sont constitués de matériel fibrino-hématiques et mucoïde, dans lequel, ne s'observent que des lambeaux d'épithélium glandulaire non tumoral. Atrophie endométriale probable. Aucune figure de malignité.

- Cytologie hormonale et de dépistage (Docteur JL LAURENT) : très nombreuses hématies, rares leucocytes. Quelques bacilles longs et courts, type DODERLEIN. Frottis constitués de placards de cellules intermédiaires, peu plissées et de cellules superficielles isolées. Rares cellules basales et para-basales. Index caryopycnotique : 25 %. Index eosinophile inférieur à 10 %.

Conclusion : le faible pourcentage des index traduit une imprégnation oestrogénique très modérée, la présence de placards de cellules intermédiaires indique une imprégnation progestéronique certaine.
Dépistage : aucune suspicion de malignité. Classe 2.

. La coelioscopie ne peut être envisagée étant donné l'énorme cicatrice para-ombilicale droite. D'autre part le caractère de débilité et l'opposition de l'organisme de tutelle rendent les investigations gynécologiques difficiles, en particulier on ne peut faire d'hystéro-salpingographie ni de curetage biopsique sous anesthésie générale et l'on ne connaîtra donc jamais l'origine exacte de ces métrorragies qui ont rétro-cédées spontanément.

Cependant le contexte clinique de cette malade a retenu notre attention :

L'aménorrhée primaire, le nanisme harmonieux, l'implantation basse des cheveux, la brièveté du cou, évoquent une dysgénésie gonadique.

Mais les seins volumineux, la pilosité normale, la présence d'un utérus d'une dimension habituelle, sont en contradiction avec cette hypothèse.

Les investigations gynécologiques étant limitées, on se contentera de bilans biologiques, pour tenter de faire un diagnostic étiologique.

On recherchera la possibilité d'une :

- origine hypophysaire
- origine thyroïdienne
- origine gonosomique qui reste la plus vraisemblable.

IV - Bilan étiologique

1 - Elimination d'une origine hypophysaire.

Dans ce cas il est effectivement un nanisme harmonieux, une aménorrhée primaire, mais la débilité mentale est absente et la biologie vient infirmer définitivement cette possibilité.

. Glycémie à jeun : 0,93 gr, hyperglycémie provoquée normale.
. Dosage radio-immunologique des FSH : 30 nanogrammes / ml
soit 105 MUIRP 2. de LH : 16 nanogrammes / ml
soit 26 MUIRP 2.

Des radiographies de la selle turcique et du squelette en général sont normales chez notre malade.

2 - Elimination d'une origine thyroïdienne

Le nanisme , l'aménorrhée primaire, la débilité et l'obésité ne s'accompagnent pas d'autres signes cliniques évoquant le myxoedème, il n'y a pas de goitre et les examens biologiques sont normaux.

- . Cholestérol : 2,83 gr
- . Lipides totaux : 7,90 gr
- . Triglycérides : 1,080 gr
- . PBI : 7 gammas
- . La recherche des anticorps thyroïdiens est négative.

3 - Le bilan génétique est alors entrepris.

On demande :

- . Un examen psychologique
- . Des dermatoglyphes
- . Un test de Barr
- . Un caryotype.

a - L'examen psychologique (mademoiselle MM DUCROS)

La malade se prête avec grande gentillesse à l'examen, malgré une inquiétude certaine au début.

Le Wechsler Bellevue, étalonnage américain, lui donne un QI global à 58. Le QI verbal : 58 . Le QI pratique : 60. La débilité mentale est donc certaine et homogène, même si l'on peut penser que des circonstances éducatives et affectives plus favorables auraient élargi les limites de cette débilité.

L'expression orale est pauvre, car le langage est mal constitué, avec retard de la parole et troubles d'articulation.

La lecture est au stade de déchiffrage , Elle ne peut guère écrire que son nom.

Le psychisme est surtout marqué par un infantilisme extrême.

b - Les dermatoglyphes. (tableau n°1_)

Les mains sont trappues et l'index particulièrement à la main droite est trop court. Ce raccourcissement porte essentiellement sur la phalange distale.

Les résultats sont exprimés dans le tableau suivant.

En conclusion : on retient un TRC (compte total de stries) bas : 56 (valeur normale 120 ± 20) ; une position particulière du triradius axial dans la main gauche : t' se terminant dans l'espace inter digital 11, accompagné d'un triradius sous digital a se terminant en 1.

DERMATOGLYPHES

	MAIN DROITE						MAIN GAUCHE				
Plis	3 plis						3 plis. Equivalent de PPU				
Crêtes	1	II	III	IV	V	TRC	I	II	III	IV	V
	BC 15	BR 7	BC 3	BC 2	BC 3	30 26 56	BC 9	BR 5	BC 5	BC 3	BC 4
Triradius Axial	t'→13						t'→11				
Triradi sous-digitaux	a	b	c	d	Acc		a	b	c	d	Acc
	4	5	5	7			I	7	9	11	
Indice de Transversal- lité. (TRC)	21						28				
ab	35						45				
Angle atd	45°						54°				
Pelotes	en 7										
Figures Hypothenar	0						0				
Thenar	0						0				

TABLEAU N° 1

Conclusions : TRC bas - Mains courtes. Index droit trop court.

c - Le test de Barr

Pratiqué sur les cellules de la muqueuse jugale. Ce test de Barr est remarquable :

- Par le nombre de corpuscules : 60 % (la normale du laboratoire étant de 20%)

- Par la morphologie de ces corpuscules :
28 sont gros, 22 sont très gros, 10 sont bilobés formés de deux masses réunies par un filament évoquant une anomalie de l'X inactivé. (Photo. n° 2)

d - Le caryotype (photo n° 4)

Il a été pratiqué : sur des cultures de lymphocytes (Lab. de Cytogénétique du centre de transfusion de St Etienne : docteur J. FRAISSE)

: sur des cultures de peau (institut Pasteur de Lyon : docteur C. LAURENT)

: puis une troisième étude comportant une culture de lymphocytes en présence de BUDR a été faite par le docteur C LAURENT et le docteur B DUTRILLAUX (institut de progénèse de Paris.)

- premiers résultats :

L'examen des chromosomes met en évidence des mitoses à 46 éléments et l'on note la présence d'un chromosome de taille très grande porteur d'un centromère.

Le caryotype (bandes R) montre :

44 autosomes normaux

1 chromosome X normal

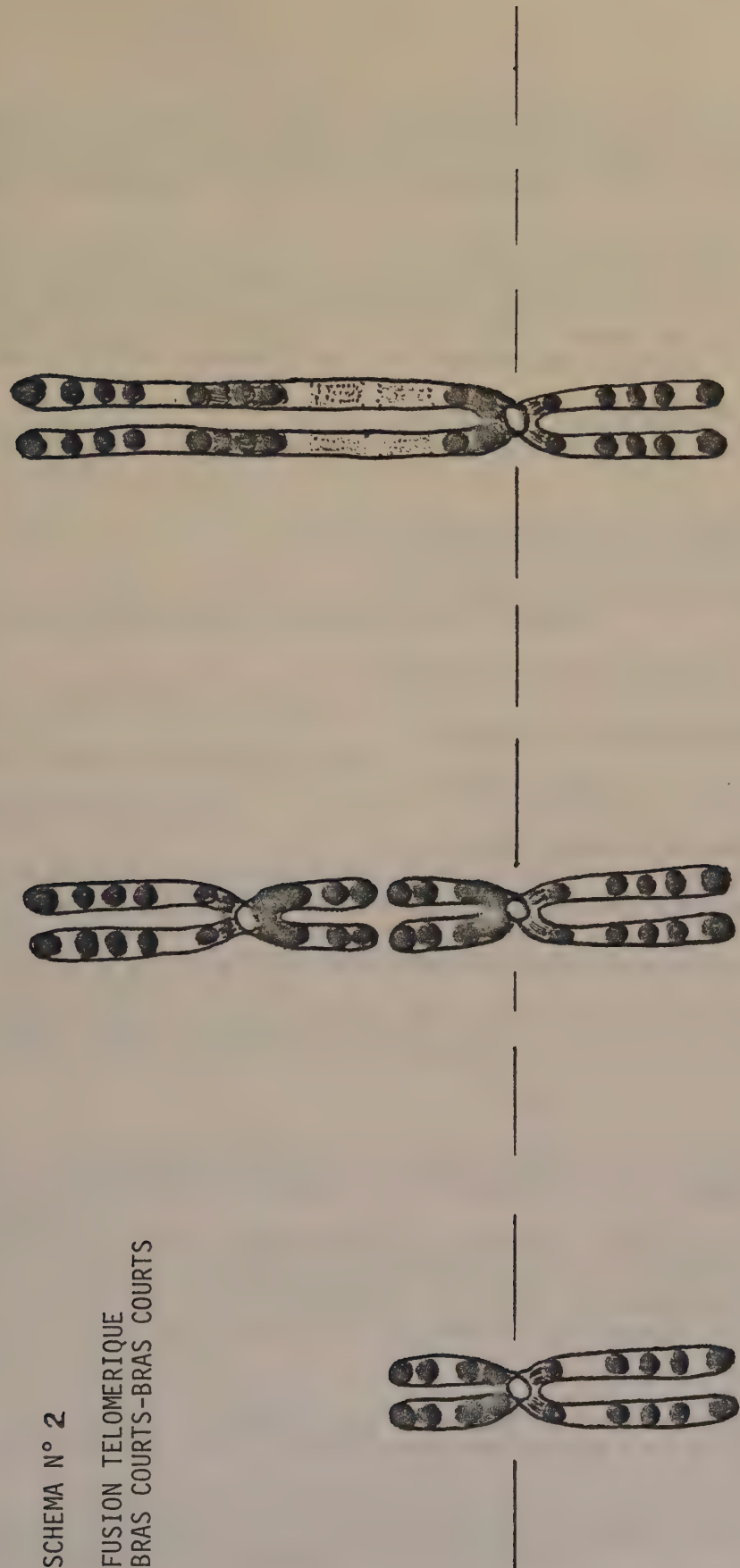
1 chromosome dont le marquage permet de penser qu'il s'agit d'une fusion de deux chromosomes X, fusion télomérique , bras courts - bras courts. Ce grand élément est composé donc d'un bras long de X, d'un centromère, de deux bras courts d'X, puis d'un bras long. A l'endroit où l'on devrait normalement rencontrer le deuxième centromère, les chromatides sont bien séparées, mais les bandes plus sombres habituellement situées de part et d'autre du centromère d'un X normal sont présentes. (Schéma n° 2)

L'analyse des mitoses après dénaturation par le 2 S S C, bandes C., met en évidence le centromère unique, mais révèle aussi à l'emplacement supposé du deuxième centromère un marquage caractéristique sur chacune des chromatides : l'hétérochromatine caractéristique est donc présente, mais la séparation des chromatides soeurs en cet endroit peut être considéré comme une inactivation de cette zone. (photo n° 5)

- Culture de peau :

L'examen des fibroblastes obtenus après 21 jours de culture montre :

SCHEMA N° 2
FUSION TELOMERIQUE
BRAS COURTS-BRAS COURTS



CHROMOSOME X

FUSION TELOMERIQUE

Accident méiose

INACTIVATION

bras courts
centromère

Dans les noyaux interphasiques après coloration par l'acridine orange, un corpuscule de Barr de très grande taille, ou bien composé de deux lobes reliés par un filament. L'aspect est identique à celui observé dans les noyaux interphasiques de la muqueuse jugale. (Ph n° 3)

L'étude des mitoses met en évidence le même chromosome anormal, un seul centromère est visible, les bandes C. montrent le marquage identique à celui obtenu sur les cultures de lymphocytes. 350 mitoses ont été examinées au total. Nous n'avons pas trouvé de cellules ayant perdu l'élément anormal, qui est parfaitement stable.

La formule du caryotype est homogène et peut être écrite : $46X^{ter} rea (XX) (p 22 ; p 22.)$

- Examen des mitoses après traitement par le BUDR.

Les préparations sont colorées par l'acridine orange et examinées en lumière ultra-violette.

Dans toutes les mitoses le grand élément X/X a une replication tardive.

L'X normal est régulièrement marqué : il est actif dans toutes les mitoses.

L'élément anormal a donc subi une inactivation préférentielle.

Un examen attentif montre que cette inactivation présente des caractères particuliers. En effet si les bras longs de cet élément reflètent le retard de spiralisation habituel chez l'X tardif normal, les bras courts par contre montrent une exagération marquée de ce retard se traduisant par une elongation appréciable et une absence de coloration. (photo n° 6)

On peut en déduire qu'au niveau des deux bras courts, le phénomène d'inactivation a été particulièrement exagéré.

En conclusion : ce caryotype comporte en réalité trois chromosomes X puisque deux X ont contribué à la formation d'un élément par fusion télomérique.

Mais étant donné l'inactivation exagérée qui résulte de la fusion des bras courts, et particulièrement au niveau de ces bras courts, on peut considérer que sur le plan physiologique on se trouve en présence d'une monosomie fonctionnelle pour les bras courts (celui de l'X normal) et d'une trisomie pour les bras longs.

Ce type d'anomalie se rapproche de la monosomie p - trisomie q que l'on observe dans la formule chromosomique : $46 X,i (Xq)$.

On sait que ce caryotype dont les observations sont relativement fréquentes est rencontré chez des sujets présentant des symptômes permettant d'évoquer un syndrome de Turner à minima.

Aménorrhée, nanisme sont présents dans notre observation et ces deux symptômes cardinaux nous avaient incités à faire le bilan génétique de cette malade.

Nous avons poursuivi notre étude par une recherche de cas similaires dans la littérature.



PHOTO N° 1

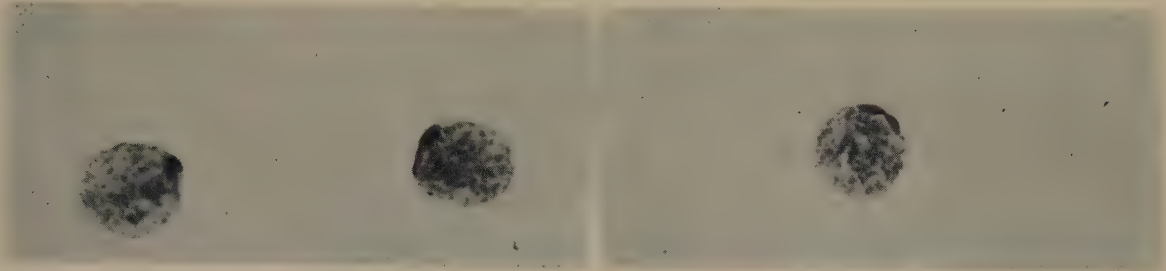


PHOTO N° 2

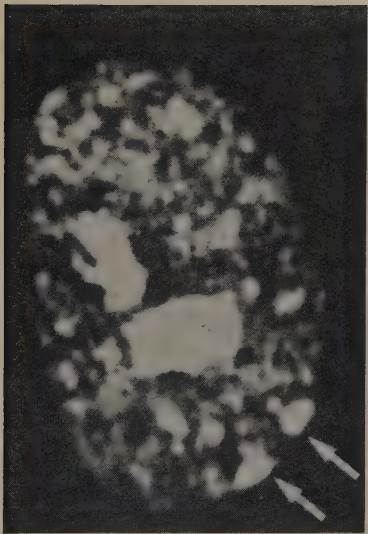


PHOTO N° 3

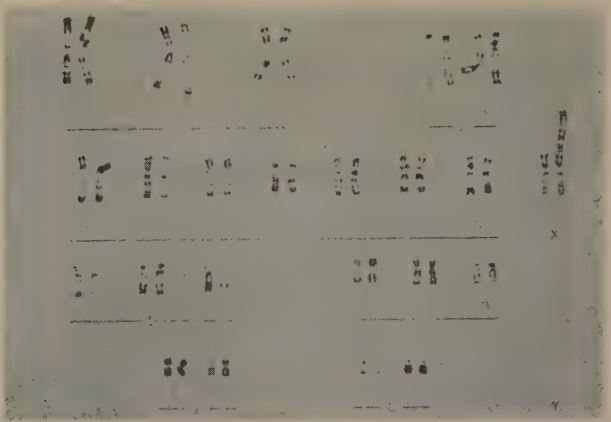


PHOTO N° 4

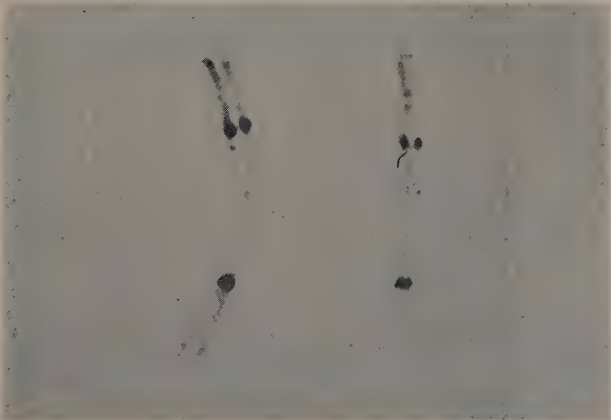


PHOTO N° 5



PHOTO N° 6

REVUE DE LA LITTERATURE

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Une revue de la littérature nous a permis de colliger 8 observations de translocations X/X.

Nous avons classé ces observations en deux groupes.

Le premier groupe comprend 5 observations où une population 45 X est associée. Il s'agit donc de mosaïques.

Le deuxième groupe réunit 3 observations, plus notre observation personnelle. Ces cas ne comportent pas de population 45 X (Etude sur sang et fibroblastes).

Les corrélations phénotypes-génotypes sont toujours difficiles à apprécier dans le cadre bien particulier des anomalies de l'X. Cependant quelques remarques peuvent être faites.

I - Premier groupe : les mosaïques (tableau n°2)

Toutes les études chromosomiques ont été entreprises parce que les sujets présentaient des symptômes évidents du syndrome de TURNER : aménorrhée primaire, petite taille, absence de caractères sexuels secondaires, les autres dysmorphies étant irrégulièrement présentes.

Il est difficile d'incriminer formellement les anomalies d'un X anormal, puisque ces symptômes apparaissent très fréquemment lorsqu'un sujet est porteur d'une mosaïque XO associée à un clone XX normal.

Nous devons cependant apporter quelques précisions sur ces 5 cas :

1 - Observation de SINHA et coll.

45 X, 46 t (Xp+, Xq-)

Il s'agit dans ce cas d'une translocation équilibrée entre deux chromosomes X, tous deux sont anormaux, l'un Xp+ porte le q du deuxième X, celui-ci est réduit à ses bras courts Xq-.

Le phénomène de l'inactivation n'aura pas ici de choix préférentiel . Il y aura inactivation au hasard, de l'un ou de l'autre élément (vérifié par l'incorporation de Thymidine tritiée,) . Le corpuscule de BARR est en nombre réduit (mosaïque 45 X) et son aspect est variable: soit trop gros Xp+, soit trop petit Xq-.

2 - Observation de QUICHAUD,

45 X , 46 XX q+

Nous n'avons pu retrouver dans la littérature cette observation citée par GILGENKRANTZ. Nous n'avons pas de précisions sur la qualité du fragment transloqué. Il s'agit d'une surcharge génique et c'est l'X porteur de la translocation qui est inactivé.

AUTEURS	ANNEE	PHENOTYPE	CARYOTYPE	CORPS. de BARR	THYMIDINE TRITIEE	BUDR
SINHA	1969	Turner classique	45 XO/ 46 Xp+Xq-	Alternative- ment gros ou petit	Inactiv. altérée	-
EMERIT	1970	Turner classique	45 XO/ 46 XXp+	Gros corpuscule	Inactiv. X anormal	-
QUICHAUD	1971	Syndrome turnérien	45 XO/ 46 XXq+	-	X anormal	-
VAN DEN BERGHE	1973	Syndrome turnérien	45 XO/ 46 XXp+	Gros corpuscule	X anormal	-
LA CHAPELLE (DE)	1974	Syndrome turnérien	45 XO/ 46 Xt(XX)	Gros ou bipartite	X anormal	-

TABLEAU N° : 2

MOSAïQUES : 45 XO/ 46 Xt (XX)

3 - Observation de EMERIT et observation de VAN DEN BERGHE (13) (4)

Le caryotype des deux observations est identique :

45 X, 46 XX p+

Le fragment transloqué sur le p du 2e X est un bras long de X. Il s'agit encore d'une surcharge génique : dans les deux cas l'X anormal est inactivé et le corpuscule de BARR est gros.

Les deux malades présentent des symptômes turnériens classiques.

4 - Observation de LA CHAPELLE (23)

45 X / 46 X ter réa (XX) (p22, p22)

Elle se rapproche de notre cas. Il s'agit également d'une translocation entre deux X complets par fusion bras court-bras courts. Ce grand élément est toujours inactivé, le corpuscule de BARR est gros ou bilobé, enfin les techniques des bandes C mettent en évidence l'hétérochromatine juxta-centromérique, et montrent également sur chaque chromatide à l'endroit présumé du deuxième centromère, une zone hétérochromatique. Il y a ici également inactivation du deuxième centromère.

La mosaïque 45 XO est présente dans le sang, mais les cultures de fibroblastes montrent une population homogène , 46 Xt (XX).

La malade âgée de 60 ans, mesurait 154 cm , elle n'avait jamais été réglée et ne présentait pas de symptômes autres que ces deux là.

II - Deuxième groupe : caryotype homogène.

Le tableau n° 3 présente les observations selon leur ordre chronologique de parution.

Nous envisagerons ici les différents cas en les groupant selon leurs particularités cytogénétiques.

1- Observation de LAURENT C et Coll. (24)

Caryotype 46 XX p+ (t (X,Xq).

Il s'agit ici d'un cas familial.

L'anomalie de l'X a été découverte chez un enfant qui présentait des troubles du comportement, sans dysmorphie particulière . Son caryotype était 47 XY+ Xp+. Le fragment porté par le deuxième X étant un bras long de X.

Le caryotype maternel est 46 X Xp+ (t (XXq).

Cet élément anormal est toujours inactivé (contrôle en BUDR) . Le corpuscule de BARR est de grande taille.

AUTEURS	ANNEE	PHENOTYPE	CARYOTYPE	CORPS. de BARR	THYMIDINE TRITIEE	BUDR
GOUW W.L.	1964-1972 1974	Syndrome turnérien	46 Xt (XX)	Gros ou bilobé	Inactiv. X anormal	X anormal despiralisation exagérée.
THERMAN	1974	Aménorrhée I caract.sex. sec. absents mais I82 cm.	46 Xt (XX)	Gros parfois bilobé	Inactiv. X anormal	-
LAURENT	1975	Spanioménorrhée petite taille. mais I enfant.	46 Xp+	Gros	-	X anormal tardif
FRAISSE	1975	Syndrome turnérien	46 Xt (XX)	Gros ou bilobé	-	X anormal tardif

TABEAU N° 3

FORMULE HOMOGENE

Ce cas est identique aux cas de VAN DEN BERGHE et EMERIT, mais il n'y a pas ici de population 45X.

La femme est de petite taille (1m53) c'est une débile légère qui présente une spanioménorrhée sévère.

2 - Observation de THERMAN (41)
caryotype 46 Xt (X;X).

Il s'agit ici d'une translocation intéressant deux chromosomes X. Il n'y aurait pas eu de fusion télomérique mais cassure sur les bras longs des deux éléments, dans une région équidistante et proche des télomères.

Le grand élément comporterait donc une double délétion. Cet élément constitue l'X chaud dans toutes les mitoses examinées. Le corpuscule de BARR est gros, parfois bilobé. Les bandes C, montrent le même phénomène d'inactivation de l'un des centromères : THERMAN souligne cette particularité en l'utilisant pour titre de sa publication : " chromosome X apparemment isodicentrique, mais fonctionnellement monocentrique. "

La patiente a été vue pour aménorrhée primaire à l'âge de 19 ans, avec une absence de développement mammaire. Mais on ne retrouve pas d'autres signes de syndrome de TURNER. En particulier, la taille est supérieure à la normale, elle mesure 182 cm alors que sa mère et ses deux soeurs mesurent 170 cm. Une laparotomie exploratrice montre cependant des bandelettes fibreuses à l'extrémité des trompes.

3 - L'observation de GOUW Wie Lie (19)

Elle a particulièrement retenu notre attention. Le caryotype est semblable à celui de notre malade. Une observation par les techniques au BUDR, a été faite récemment par DUTRILLAUX, sur des cultures de lymphocytes de la malade de GOUW et de notre propre malade. Les phénomènes d'inactivation de l'X sont identiques chez les deux patientes.

Nous rapporterons donc cette observation en détail, puis nous ferons une comparaison des deux cas cliniques.

III - Observation de GOUW Wie Lie .

En 1964, l'observation paraît sous le titre suivant :

" Très grand chromosome métacentrique chez une femme
ayant des symptômes du syndrome de TURNER ".

1- Examens cytogénétiques.

a- Premier examen cytogénétique :

. le test de BARR a été pratiqué à la fois sur les cellules

de la muqueuse buccale et vaginale.

Le pourcentage de cellules porteuses de corpuscule de BARR est anormalement élevé, environ 65 % dont 8 ont des corpuscules bilobés. La plupart des autres sont très gros, représentant probablement deux corpuscules très proches l'un de l'autre.

. Le caryotype : 46 chromosomes étaient présents, dans toutes les mitoses examinées, mais le groupe C, ne comportait que 15 chromosomes et il existait un très grand chromosome non identifiable.

Les auteurs supposaient qu'il s'agissait d'un chromosome X anormal en corrélation avec les symptômes turnériens présentés par leur malade et les constatations du test de BARR.

L'incorporation de Thymidine tritiée confirme leur hypothèse, ce chromosome anormal était constamment inactivé, le chromosome de taille normale se répliquant précocement. Il n'a pas été trouvé de clone 45 X. Il n'y a pas de mosaïque.

b - Deuxième examen cytogénétique, 1972 .

DISTECHE et FREDERIC (8)

Etudes en bandes Q, R et C.

Confirmation de l'hypothèse de 1964 : il s'agit d'un chromosome formé de 2 X complets fusionnés au niveau des bras courts.

Les bandes R ne mettent pas en évidence de délétion terminale. Il s'agit d'une fusion télomérique.

Les bandes C montrent l'inactivation du deuxième centromère : il existe sur chaque chromatide soeur une zone d'hétérochromatine, mais chaque chromatide reste séparée à ce niveau.

c - Troisième examen chromosomique

DUTRILLAUX, 1974, (11)

Incorporation de BUDR : l'X inactivé est toujours le grand élément. Au niveau des bras courts, la despiralisation est particulièrement exagérée. Ce phénomène est interprété comme une inactivation anormale de cette zone particulière. Les deux bras longs ayant l'aspect habituel des X retards normaux.

2 - Description clinique

Cette jeune fille, âgée de 15 ans et demi, avait été adressée à la consultation pour un retard pubertaire associé à un retard global staturo-pondéral.

a- Examen général

La taille est de 128 cm, l'envergure 115 cm, le poids est de 27 Kg.

Les extrémités sont courtes.

Les caractères sexuels secondaires ne sont pas présents : absence complète de développement mammaire, pas de pilosité pubienne ni axillaire. Les organes génitaux externes sont de type infantile, au toucher rectal, l'utérus est de la taille d'un haricot ; les annexes ne sont pas perçues.

La recherche de stigmates turnériens classiques est négative : il n'y a pas de palmature du cou, pas de naevis.

b- Examens complémentaires

- . La recherche d'anomalies oculaires, de dyschromatopsie est négative.
- . Les radiographies osseuses mettent en évidence un léger retard d'ossification et on retient un signe de Madelung discret. La selle turcique est normale.
- . L'urographie intra-veineuse est normale.
- . Il n'a pas été pratiqué d'examen des organes génitaux internes. (pas de coelioscopie).

c - Les Examens biologiques

peu significatifs .

- . Hyperglycémie provoquée : normale
- . Cholestérol : 198 mg
- . PBI : 6,5 mg/100 ml
- . Phosphatases alcalines : 20 U KA
- . 17 cetos : 1,5 mg/24 h
- . 17 OH : 3,2 mg/24 h. La stimulation

par 25 unités d'ACTH pendant 2 jours consécutifs donnera les résultats suivants : 9,5 mg / 24 heures et 11,6 mg / 24 heures.

- . Les oestrogènes totaux urinaires : 10 UI
- . Les gonadotrophines urinaires : 20 UI

Le bilan n'est pas très significatif étant donné l'âge de la patiente.

Elle sera revue à l'âge de 20 ans. Elle mesure alors 138 cm, son envergure est de 123 cm et elle pèse 37 kg.

Une oestrogénothérapie a permis d'obtenir un léger développement mammaire et une discrète pilosité.

Le sujet a gardé un comportement infantile qui motive un examen psychologique.

Le bilan génétique sera complété par des dermatoglyphes et par une recherche du groupe Xg.

d- Examen psychologique

La scolarité bien que commencée dès l'âge de 5 ans, ne

lui permet pas de lire des textes faciles, ni de résoudre des problèmes de mathématiques simples. Le quotient de Wechsler Bellevue: QI global , 68 %, quotient verbal, 69 % et 70% pour le pratique.

e - Les dermatoglyphes

sont résumés dans le tableau n°4.

En conclusion, il est retenu un TRC élevé (176) mais dont la signification est modérée car chez sa mère et ses collatéraux, on trouve un chiffre également élevé. Dans la main gauche , on note le triradius axial en t et t' se terminant dans l'espace 11 et ayant pour conséquence la terminaison en 1 du triradius sous digital a. Mais un des frères de la malade possède cette disposition particulière. Par contre les figures hypothénariennes sont présentes chez la patiente seulement.

f - Le groupe Xg.

Dans cette famille, la recherche du groupe Xg a été importante et a permis de conclure à un accident meiotique d'origine paternelle.

En effet, la malade est Xga-, la mère de phénotype Xga- est de ce fait homozygote, Xga-, Xga-.

Le père qui est hémizygote pour l'X, est Xga+.

La contribution paternelle n'a pu être que Xga+.

La non expression du gène est très vraisemblablement liée à l'inactivation exagérée des bras courts.

Ce type d'examen ne pouvait apporter d'éléments informatifs chez notre propre patiente qui est de parents inconnus.

Nous avons établi une comparaison entre les différents éléments cliniques notés chez les deux patientes afin de mettre en évidence une possible ressemblance.

IV - Comparaison des deux observations, 46 X ter rea (Xp , Xp)

Le tableau n° 5 résume ces données comparées.

Les ressemblances entre les deux cas semblent concluantes.

Les dermatoglyphes ne montrent guère de similitudes. En particulier , le nombre de stries digitales est élevé, chez la malade de GOUW, alors qu'il est nettement abaissé chez mademoiselle FO.....

Toutes deux possèdent dans la main gauche le triradius axial se terminant en 11, avec sa conséquence : terminaison en 1 du triradius sous digital a.

Est-il possible d'évoquer un syndrome de Turner dans ces deux cas ?

. Les signes cardinaux sont présents, aménorrhée primaire et petite taille. Les signes mineurs sont inconstants.

DERMATOGLYPHES

	MAIN DROITE						MAIN GAUCHE					
Plis	3						3					
Crêtes	I	II	III	IV	V	TRC	I	II	III	IV	V	
	T 20	T 16	T 16	T 20	T 15	87 89	T 17	T 15	T 20	T 21	T 16	
Triradius Axial	t→13						176	t et t'→11				
Triradi sous-Digitaux	a	b	c	d	Acc		a	b	c	d	Acc	
	3	7	9	11			1	5	7	7		
Indice de Transversalité	28						23					
ab	32						28					
Angle atd	49						49					
Pelotes												
Figures Hypothénar	Boucle cubitale						boucle cubitale					
Thénar												

TABLEAU N° 4

CAS DE GOUW

	CAS DE GOUW	NOTRE CAS
AGE	20 ans	53 ans
TAILLE (cm)	138	138
ENVERGURE (cm)	123	134
POIDS (kg)	37	83
PSYCHISME	infantilisme	infantilisme
DEV. MAMMAIRE	absent	présent
O. G. E.	infantiles	± infantiles, utérus N1.
PELVIS	gynoïde	gynoïde
PILOSITE	discrète	présente
COU	court et non palmé	court et non palmé
EXTREMITES	courtes	courtes
CUBITUS VALGUS	léger	absent
SIGNE DE MADELUNG	léger	absent
SIGNES THYROIDIENS	absents	absents
U. I. V.	normale	normale
LAPAROTOMIE et COELIOSCOPIE	non faite	non faite

TABLEAU N° : 5

COMPARAISON DE NOTRE OBSERVATION AVEC CELLE DE GOUW

. Sur le plan cytogénétique, nous avons vu que la translocation bras courts - bras courts, entraînait une inactivation exagérée de ces bras courts et l'on a pu ainsi prononcer le terme de monosomie fonctionnelle pour les bras courts.

Cette proposition étant généralement admise, il semble logique de tenter une comparaison de nos deux cas avec le syndrome de Turner oligodystrophique ayant un caryotype 46Xi (Xq). Ce caryotype correspondant à une monosomie réelle pour les bras courts, les bras longs étant comme dans nos deux observations présents à trois exemplaires.

LE SYNDROME 46 X, i (Xq)

VARIANTE DU SYNDROME 45 X0

ET LE "SYNDROME 46 X ter rea (XX)(p22,p22)"

LE SYNDROME 46 X, i (Xq)

VARIANTE DU SYNDROME 45 X 0

ET LE "SYNDROME 46 X ter rea (XX) (p22, p22) "

I - La pathogénie.

Elle doit être rattachée à la constitution chromosomique particulière, le syndrome turnérien 46 X, i (Xq), se caractérise par la perte des bras courts lors de la gamétogénèse et la formation d'un chromosome anormal qui possède un centromère et deux fois les bras longs.

En association avec l'X normal, il se constitue donc une monosomie réelle pour les bras courts et une trisomie réelle pour les bras longs.

Les études cytogénétiques par incorporation de Thymidine tritiée et plus récemment par l'incorporation de BUDR lors de synthèses cellulaires aboutissent à des résultats concordants : c'est l'élément anormal i (Xq) qui est préférentiellement inactivé. L'X normal étant l'X actif.

Le syndrome 46 X, i (Xq) a une expression plus discrète que le syndrome 45 X0. On le considère comme un syndrome de Turner oligodystrophique.

II - Les syndromes oligodystrophiques.

19 observations minitieuses ont été colligées par GUINET et publiées en 1968 (20). Toutes concernent des sujets dont l'âge minimum est 16 ans. Pour conserver une unité, nous n'avons pu retenir dans les publications récentes que 10 cas, les autres étant de très jeunes enfants. Nous avons également utilisé une observation personnelle (service du Professeur FREYCON) non publiée.

1- De ces observations, il ressort que :

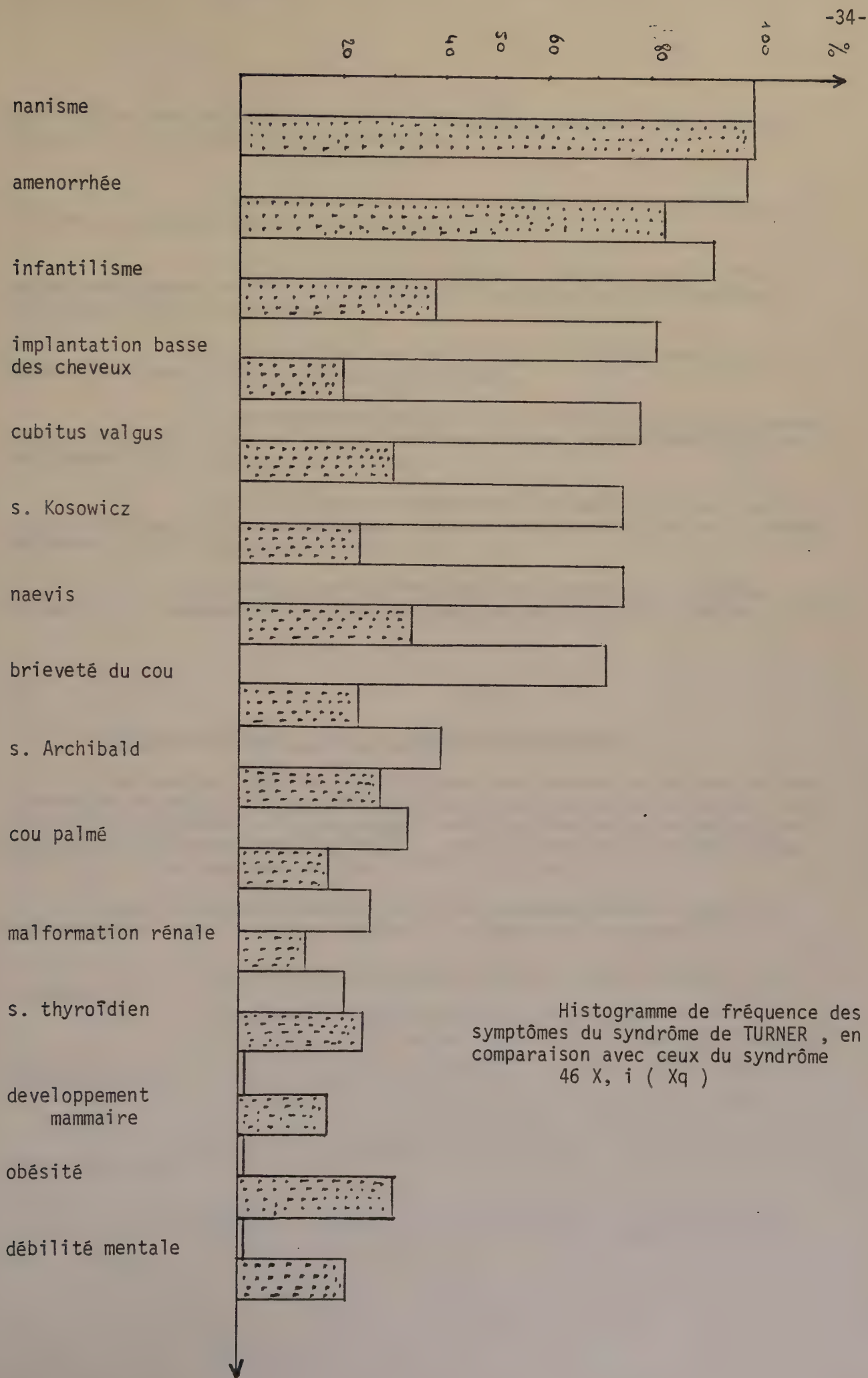
. Les signes majeurs du syndrome de Turner classique, nanisme et aménorrhée primaire sont présents dans respectivement 100 % et 83 % des cas.

. Par contre l'infantilisme génital classique dans le syndrome de Turner n'est retrouvé que dans 37 % des cas d'i (Xq).

. Les naevis rencontrés dans trois quarts des Turner classique ne sont présents ici que dans un tiers des cas.

. Il en est de même pour les dystrophies osseuses, cubitus valgus et signe de Kosowicz dont la fréquence peut être estimée à environ 75 % des cas de Turner vrai. La distribution est différente pour ces deux symptômes dans les i (Xq) : 30 % pour le cubitus valgus et 25 % environ pour le signe de Kosowicz. Les autres anomalies osseuses, signe d'Archibald

TABLEAU N° : 6



et signe de Madelung sont plus rares , aussi bien dans le Turner classique que dans les syndrômes oligodystrophiques.

. Le ptérygium coli qui affecte environ 33 % des sujets XO n'a été retrouvé que dans 5 cas sur 30 d'i (Xq).

. On sait que dans 25 % des cas de Turner on peut rencontrer une morphodysplasie rénale. Ces anomalies sont beaucoup moins fréquentes et importantes dans le cas d'i (Xq).

. Par contre dans les cas d'i (Xq) il a été noté une plus grande fréquence d'auto-anticorps thyroïdiens.

. Le développement mammaire et l'obésité ne sont pratiquement jamais rencontrés dans le Turner classique. Ils ont été retrouvés respectivement 5 et 6 cas sur 30 d'i (Xq).

. Enfin la débilité mentale très rarement rapportée dans le cas du syndrome 45 XO, sa fréquence n'est pas négligeable dans les syndrômes de Turner oligodystrophiques (20 %) .

Voir histogramme de fréquence des symptômes du syndrome de Turner, en comparaison avec ceux du syndrome 46 X, i (Xq) (tableau n°6).

2- Les dermatoglyphes dans les syndrômes turnériens.

Les compte-rendus de la littérature sont souvent incomplets et nous n'avons pu retrouver que des données globales pour le cas particulier d'i (Xq). Les différents auteurs ne font pas de discriminations vraies entre les dermatoglyphes de Turner classique 45 XO . . ceux du syndrome oligodystrophique 46 i (Xq) et les mosaïques de type 45 XO / 46 i (Xq) .

Selon Ferguson et Smith (14), les particularités suivantes ont été observées chez les sujets porteurs d'un phénotype turnérien:.

. L'augmentation du compte total de stries supérieur à 170. (normale 120 ± 20)

. L'indice de transversalité est plus faible.

. Le triradius axial souvent en t' et sa ligne principale se terminant en 11. En liaison avec ce phénomène le triradius sous digital a se termine en l à la base du pouce.

. Le triradius b est déplacé vers le bord cubital, ainsi le nombre de crêtes entre a et b est plus élevé que la moyenne.

. Les figures complexes hypothénariennes sont particulièrement fréquentes.

Nous avons rapporté en détail des dermatoglyphes des deux observations de fusion télomérique X/X (tableaux n° 1 et 4) , et nous possédons

DERMATOGLYPHES

DOIGTS	I	II	III	IV	V	TRC
cas n° 1						
main droite	T 18	T 18	BC 20	TS 22	BC 25	103 214
main gauche	T 28	T 25	BC 15	T 22	BC 20	111
cas N° 2						
main droite	BC 17	BR 16	BC 12	BC 14	BC 12	71 141
main gauche	T 15	BR 15	Ao	BC 20	BC 20	70
cas n° 3						
main droite	BC 14	BC 15	BC 13	T 11	T 13	66 120
main gauche	BC 7	BC 10	BC 13	T 12	T 12	54
cas de GOUV.						
main droite	T 20	T 16	T 16	T 20	T 15	87 176
main gauche	T 17	T 15	T 20	T 21	T 16	89
Cas personnel						
main droite	BC 15	BR 7	BC 3	BC 2	BC 3	30 56
main gauche	BC 9	BR 5	BC 5	BC 3	BC 4	26

T: tourbillon - BC : boucle cubitale - BR : boucle radiale - A : arches.

TABLEAU N° : 7 Figures digitales et compte total de stries (TRC)

	MAIN DROITE					MAIN GAUCHE				
	a	b	c	d	I T	a	b	c	d	I T
CAS N° 1	3	9	11	11	34	1	7	9	11	28
CAS N° 2	3	7	9	11	30	1	7	7	11	26
CAS N° 3	3	4	7	9	23	1	5	5	7	18
CAS DE GOUW	3	7	9	11	28	1	5	7	7	23
CAS PERSONNEL	4	5	5	7	21	1	7	9	11	28

TABEAU N° : 8

Triradii sous digitaux et indice
de transversalité ou indice de CUMINS.

TABLEAU N° : 9

TRIRADIUS AXIAL

TRIRADIUS AXIAL	MAIN DROITE	MAIN GAUCHE
Cas n° I	$t' + t'' \rightarrow II$	$t' + t'' \rightarrow II$
Cas n° 2	$t \rightarrow I3$	$t' \rightarrow II$
Cas n° 3	$t' \rightarrow I3$	$t' \rightarrow II$
Cas de GOUW	$t \rightarrow I3$	$t + t' \rightarrow II$
Cas PERSONNEL	$t' \rightarrow I3$	$t' \rightarrow II$

CAS	DISTANCE ab(2 mains)	ANGLE atd (2 mains)
n° 1	79	81
n° 2	92	72
n° 3	89	99
Cas de GOUW	60	98
Cas personnel	80	99

TABLEAU N° : 10

CAS	MAIN DROITE	MAIN GAUCHE
n° 1	spirale	double spirale
n° 2	absence de figure	boucle radiale
n° 3	tourbillon	boucle radiale
cas de GOUW	boucle cubitale	boucle cubitale
cas personnel	absence de figure	absence de figure

TABLEAU N° : 11

Les figures palmaires.

trois observations personnelles détaillées de dermatoglyphes de sujets i (Xq) le cas n° 1 ayant une population XO surajoutée.

Les tableaux N° 7-8-9-10-11- rapportent les descriptions comparées de ces différents cas.

Commentaire de ces tableaux :

Tableau n° 7 : le TRC de notre patiente est très inférieur au compte attendu, il est également très inférieur au TRC d'une femme normale.

Tableaux n° 8-9 : il est à souligner que dans ces 5 observations, le triradius sous digital a se termine dans l'espace 1 et ceci dans la main gauche. Il est accompagné comme toujours dans ce cas là d'un triradius axial en position t' se terminant dans l'espace 11. Cette configuration particulière est très significative du syndrome de Turner.

Tableau n° 10 : pour la distance a b, les chiffres ne montrent pas de différence très significative avec les distances rencontrées chez la femme normale ($ab \simeq 80$) .

: pour l'angle atd, dans ce cas particulier nos deux observations atteignent des chiffres très significatifs par rapport à la femme normale.

Tableau n° 11 : 4 de nos observations comportent des figures hypothénariennes dont la fréquence est reconnue chez tous les auteurs comme étant caractéristique du syndrome Turnérien. Notre patiente en est dépourvue.

En résumé : les deux observations de t (X/X) ont en commun avec les trois cas de i (Xq) :

- un triradius axial se terminant en 11
- un triradius sous digital a se terminant en 1 dans la main gauche
- l'angle atd supérieur à la normale

Seul notre malade s'écarte du schéma classique par un nombre total de stries particulièrement bas , inférieur à celui trouvé chez une femme normale. En outre, elle ne présente pas de figure hypothénarienne.

III - En conclusion :

Notre observation personnelle et l'observation de GOUW Wie Lie, nous semblent répondre à cette description du syndrome de Turner oligodystrophique. (voir tableau comparatif n° 12)

SYMPTOMES	% 46 X iso Xqi	CAS de GOUW	NOTRE CAS
NANISME	100 %	+	+
AMENORRHEE PRIMAIRE	83 %	+	+
INFANTILISME GENITAL	37 %	+	+
NAEVIS	33 %	-	-
OBESITE	30 %	-	-
CUBITUS VALGUS	30 %	discret	-
SIGNE D'ARCHIBALD	27 %	-	-
BRIEVETE DU COU	23 %	+	+
SIGNES THYROIDIENS	23 %	-	-
IMPLANTATION BASSE DES CHEVEUX	20 %	-	+
DEBILITE MENTALE	20 %	+	+
DEVELOPPEMENT MAMMAIRE	17 %	-	+
COU PALME	17 %	-	-
MALFORMATIONS RENALES	13 %	-	-

TABLEAU N° : 12

Tableau comparatif des principaux signes
du syndrome 46 X i (Xq) , par ordre de
fréquence, et de nos deux cas.

Les signes majeurs sont présents chez notre malade et la malade de GOUW : nanisme et aménorrhée primaire.

Les anomalies osseuses n'existent pas dans notre observation. Le cubitus valgus et le signe de Madelung sont présents dans le cas de GOUW.

Le cou court existe chez nos deux malades .

La présence d'un développement mammaire dans notre observation n'est pas exceptionnelle puisque retrouvée dans 17 % des cas d'i (Xq).

Quant au retard mental, il est présent dans nos deux observations et il a été noté dans 20 % des observations rapportées.

Le terme syndrome : 46Xter rea (XX)(p22 ; p22) est sans doute utilisé prématurément puisque nous ne disposons que de deux observations. Les anomalies de l'X retrouvent actuellement un nouvel intérêt grâce aux techniques actuelles (BUDR) et il serait souhaitable que tous les cas cliniques évoquant un syndrome de Turner soient soumis à une analyse cytogénétique détaillée.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

En 1964, GOUW WIE LIE rapporte l'observation d'un syndrome de TURNER incomplet chez une adolescente de 15 ans et demi. Le caryotype comporte 46 chromosomes, un chromosome de structure anormale remplace le deuxième X.

L'incorporation de thymidine tritiée dans les cultures montre que l'élément anormal se réplique toujours tardivement. Le test de BARR est positif.

L'observation est reprise sur le plan cytogénétique en 1972 par DISTECHE avec les techniques récentes. Il précise que le chromosome anormal résulte de la fusion télomérique au niveau des bras courts de deux chromosomes X.

Le caryotype est 46 X t (X/X), le corpuscule de BARR est de grande taille et le plus souvent bipartite.

Les auteurs se référant au syndrome clinique évoquent la possibilité d'une inactivation complète et systématique de l'élément anormal.

Notre observation personnelle concerne une femme de 54 ans présentant des éléments du syndrome de TURNER (nanisme et aménorrhée primaire). Sa formule chromosomique est identique au cas précédent. L'étude par les techniques au BUDR montre que les segments distaux des bras courts des 2 X fusionnés sont beaucoup plus modifiés par le traitement que ne le sont les segments équivalents d'X tardifs normaux. Ceci pourrait correspondre à une inactivation particulièrement importante de segment habituellement actif. L'hypothèse de DISTECHE est confirmée.

Il surviendrait ainsi une monosomie fonctionnelle dont le retentissement clinique serait équivalent à une vraie monosomie.

La comparaison entre les signes cliniques présentés par les 2 malades et les signes cliniques du syndrome de TURNER oligodystrophique à caryotype 46 X,i (X;q) (monosomie réelle structurale pour les bras courts) semble concluante.

Les nouvelles techniques d'analyse chromosomique ont contribué à renouveler l'intérêt porté au chromosome X : notre observation complémentaire concernant une rare anomalie de structure de ce chromosome méritait d'être rapportée.

Le Directeur de l'U.E.R. ST ETIENNE

Monsieur le Docteur CH. CABAL

Le Président de la Thèse

Professeur J.M. ROBERT

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 3 JUIN 1977

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales

Professeur D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - BARANOVSKAYA L.T. , ZAKHAROV A.F. , DUTRILLAUX B. , CARPENTIER. S. ,
PRIEUR M. , LEJEUNE J. (1972)
Différenciation des chromosomes X par les méthodes de despiralisation au 5-Bromodeoxyuridine (BU DR) et de dénaturation thermique ménagée.
Ann. Genet. 15,4,271-274.
- 2 - BARR M.L. , BERTRAM E.G. (1949)
A morphological distinction between neurones of the male and female and the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis.
Nature (Lond.), 163, 676-677.
- 3 - BERGER R. (1973)
Aberrations de structure du chromosome X chez la femme.
Rev. franç. gynéco., 68,11.
- 4 - BERGHE H. (Van Den) , FRUYNIS J.P. (1973)
XX Translocation in a patient with Turner's syndrome
Human genetik 20, 377-380.
- 5 - BEUTLER E. , YEH M. , FAIRBANKS V.F. (1962)
The norman human female as a mosaic of X chromosome activity : studies using the gene for G-6-P-D. deficiency as a marker.
Proc. U.S. Nat. Acad. Sc. 48,9.
- 6 - CARPENTIER S. , DUTRILLAUX B. , LEJEUNE J. (1972)
Effets du milieu ionique sur la dénaturation thermique ménagée des chromosomes humains.
Ann. Genet. 15.
- 7 - COHEN M.M. , ROSENMAN A. , HACHAM-ZADEH S. , DAHAN S. (1975)
Dicentric X. isochromosome (Xqi dic) and pericentric. inversion of n° 2 in a patient with gonadal dygenesis.
Clinical Genet. 8.11.17
- 8 - DISTECHE C. , HAGEMAIJER A. , FREDERIC J. , PROGNEAU D. , (1972)
An abnormal large human chromosome identified as an end-to-end fusion of two X's by combined results of the new sanding techniques and microdensitometry.
Clin. Genet. 3. 388-395.
- 9 - DUTRILLAUX B. (1974)
Study of human X. chromosome with the 5 BRDU. Acridine orange technique - Application to X chromosome pathology.
chromosome to day, vol. 5, july, 15-17.

- 10 - DUTRILLAUX B., LAURENT C., COUTURIER J., LEJEUNE J. (1973)
Coloration par l'acridine orange des chromosomes préalablement traités par le Bromodeoxyuridine (BUDR)
C.R. Acad. Sci. (PARIS) 276, 3179.
- 11 - DUTRILLAUX B. , LAURENT C., GILGENKRANTZ S., FREDERIC J., CARPENTIER S., COUTURIER J., LEJEUNE J. (1974).
Les translocations du chromosome X. Etude après traitement par le BUDR et coloration par l'acridine orange.
Helver Acta paediat, suppl., 34, 19-31.
- 12 - DUTRILLAUX B. , LEJEUNE J. (1971)
Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain.
C.R. Acad.Sci. (PARIS) 272, 2638-2640.
- 13 - EMERIT I., GERMAN J., CRIPPA L.P., SUREAU C. (1972)
Duplication d'un chromosome X dans un cas de syndrome de Turner (45,X/46,XX p+)
Ann. genet. 13 , 245-248.
- 14 - FERGUSON-SMITH M.A. : Review Article (1965)
Karyotype-phénotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations.
J. Med. Genet. 2, 142-155.
- 15 - FRAISSE J., LAURENT C., COLLARD N., BIEMONT M.CL., DUTRILLAUX B. (1975)
Un deuxième exemple de fusion télomérique de deux chromosomes X
Ann. Genet. 18. 4. 243-245
- 16 - GILGENKRANTZ S., ALEXANDRE P., BAUE G., STREIFF F. (1975)
Chromosome X et replication tardive. Essai d'interprétation à l'aide de cas pathologiques et des techniques cytogénétiques avec autodiagraphie et BUDR.
Lyon médical. 233, 3, 231-240.
- 17 - GILGENKRANTZ S., MAUARY G., DUTRILLAUX B., MASOCCO G. (1975)
Translocation X sur autosome et replication tardive.
Human. Genet. 26, 25, 34.
- 18 - DE GROUCHY J., LAMY M. (1963)
Mosaïque X/X, mosaïque physiologique chez la femme.
Ann. de Pédiatrie , 10, 153.
- 19 - GOUW WIE LIE., GOENEGRACHT J.M., STALDER G., (1964).
A very large metacentric chromosome in a woman with symptoms of Turner's syndrome.
Cytogenetics 3 - 427-440.
- 20 - GUINET P., LAURENT C., ROBERT M., (1968)
Les correlations anatomo-cliniques et cytogénétiques dans les dysgénésies gonadiques.
Rev. Lyon. de Med. 17, 1028.

- 21 - HAMERTON J.L., (1971)
Human cytogenetics, clinical cytogenetics
 Academic Press, New York and London
- 22 - HOWELL R.J., ROBERTS S.M., BEARD R.J. (1976)
Dicentric X isochromosome in man
Journal of medical genetics - 13, 496-500.
- 23 - LA CHAPELLE A. (DE), STENSTRAND K. (1974)
Dicentric human X chromosomes
Hereditas 76.
- 24 - LAURENT C., BIEMONT M. Cl., DUTRILLAUX B., (1975)
Sur quatre nouveaux cas de translocation du chromosome X
chez l'homme.
Human genetik, 26,35-46.
- 25 - LAURENT C., DUTRILLAUX B., (1975)
Translocations X/autosome
Lyon médical 233,3,265-270.
- 26 - LINDSTEN J., FRACCARO M., IKKOS D., KAIJSER K., KLINGER H.P.,
 LUFT R. (1963)
Presumptive iso-chromosomes for the long arm of X in man. Analysis
of five families.
Ann. Hum. Genet. Lond. 26,383.
- 27 - LYON M.F. (1961)
Gene action in the X chromosome of the mouse.
Nature (Lond.) 190, 372.
- 28 - MALPUECH G., BRUHAT M., GODENECHÉ P., AIME-DUBOIS M., RAYNAUD E.J.,
 (1970)
Fréquence élevée des mosaïques au cours du syndrome de Turner.
Absence de corrélation clinique et cytogénétique.
Lyon Méditerranée Med. 6,81.
- 29 - MANN J.D., CAHAN M.D., GELB A.G., FISHER N., HAMPER J., TIPPET P.,
 SANCER R., RACE R.R. (1962)
A sex linked blood group
Lancet, 1, 8.
- 30 - MATTEI J.F. GIRAUD F. (1974)
La femme : une mosaïque physiologique (théorie de Mary Lyon)
Marseille Médical 1,39.
- 31 - MOORE K.L., BARR. M.L. (1955)
Smears from the oral mucosa in the detection of chromosomal sex.
Lancet 2,57.

- 32 - PREUS (1976)
A screening test for patients suspected of having Turner syndrome
Clinical Genetics 10, 145-155.
- 33- ROBERT J.M. (1968)
Elements de génétique médicale.
SIMEP Editions, LYON.
- 34 - ROSENBERG D., TELL G. (1972)
Syndrôme de Turner   propos d'une statsitique de 60 observations.
P diatric, 27, 831-850.
- 35 - SARTO G.E., THERMAN E., PATAU K. (1973)
X inactivation in man : a woman with t (xq - ; 12 q +).
Amer. J. Hum. Genet. 25, 262, 70.
- 36 - SENZER N., ACETO T., COHEN M.M., EHRHARDT A.A., ABASSI V., CAPRARO V.F.,
(1973)
Isochromosome X. clinical and psychological findings.
Amer. J. Dis. Child. 126, 312.
- 37 - SINHA A.K., NORA J.J., (1969)
Evidence for X/X chromosome translocations in humans.
Ann. hum. gent. 33, 117-124.
- 38 - STERN C. (1960)
Dosage compensation
Canad.J. Genet. Cytol. 2 - 105 .
- 39 - THELEN T.H., ADAMS D.J., FISCH R.O. (1971)
Multiples abnormalities due to possible genetic inactivation
in a X/antosome translocation.
Amer. J. hum. Genet. 23 , 410-468.
- 40 - THERMAN E., PATAU K. (1974)
Abnormal X chromosomes in man : origin, behavior and effects.
Humangenetik, 25, 1-16.
- 41 - THERMAN E. , PATAU K. (1974)
Apparently isodicentric but fonctionnally monocentric X chromosome
in man.
Amer J. Hum.Genet. 26, 83-92.
- 42 - Warburton D, Henderson A.S. Smapiro L.P., HSU, LMF (1973)
A stable human dicentric chromosome; t d i c (12,14)
(p. 13; p.13) including an intervalary satellite region
between centromeres.
Amer. J. Hum. Gen. 25, 439-445.

